



(19) RU (11) 2 200 582 (13) C2
(51) МПК⁷ A 61 L 2/02, A 61 K 9/10

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2001108432/14 , 02.04.2001

(24) Дата начала действия патента: 02.04.2001

(46) Дата публикации: 20.03.2003

(56) Ссылки: US 5789570 A, 04.08.1998. RU 2070033
С1, 10.12.1996. RU 34040982 A1, 20.09.1996.

(98) Адрес для переписки:
117602, Москва, ул.Акад. Анохина, 9, корп.1,
кв.355, С.И.Воробьеву

(71) Заявитель:
Воробьев Сергей Иванович

(73) Патентообладатель:
Воробьев Сергей Иванович

(54) СПОСОБ СТЕРИЛИЗАЦИИ ПЕРФТОРУГЛЕРОДНЫХ КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЕЙ И РАЗЛИЧНЫХ СРЕД НА ОСНОВЕ ПЕРФТОРУГЛЕРОДНЫХ ЭМУЛЬСИЙ

(57) Изобретение относится к области медицины. Сущность изобретения заключается в полноценной стерилизации полидисперсных перфторуглеродных эмульсий с различными по размеру частицами, с помощью фильтрационного метода "Кросс-флоу" (динамическая фильтрация) и получению стерильных, нетоксичных, монодисперсных перфторуглеродных эмульсий с диаметром частиц, не превышающим 0,22 мкм, за счет отсечения крупнодисперсных частиц

щадящим способом, при этом эмульсия содержит перфтордекалин (ПФД) 2-26, перфторметилциклогексилперидин (ПФМЦП) 1-13 г, ПФД : ПФМЦП равно 2:1 в концентрации 1-40%, проксанол 1-8%, натрий хлорид 0,60 г, калий хлорид 0,039 г, магний хлорид 0,019 г, натрий гидрокарбонат 0,065 г, натрий фосфат однозамещенный 0,01 г, глюкоза 0,20 г на 100 мл воды. Способ позволяет уменьшить крупные дисперсные частицы и улучшить эмульсии при хранении. З.з.п.ф.-лы.

R U
2 2 0 0 5 8 2
C 2

R U
2 2 0 0 5 8 2
C 2



(19) RU (11) 2 200 582 (13) C2
(51) Int. Cl. 7
A 61 L 2/02, A 61 K 9/10

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2001108432/14, 02.04.2001

(24) Effective date for property rights: 02.04.2001

(46) Date of publication: 20.03.2003

(98) Mail address:
117602, Moskva, ul.Akad. Anokhina, 9, korp.1,
kv.355, S.I.Vorob'evu

(71) Applicant:
Vorob'ev Sergej Ivanovich

(73) Proprietor:
Vorob'ev Sergej Ivanovich

(54) METHOD OF STERILIZING PERFLUOROCARBON BLOOD SUBSTITUTES AND VARIOUS MEDIA BASED OF PERFLUOROCARBON EMULSIONS

(57) Abstract:

FIELD: blood substitutes. SUBSTANCE: invention aims to perform full-value sterilization of polydisperse perfluorocarbon emulsions with different-size particles using "cross-flow" filtration technique (dynamic filtration) and thereby obtaining sterile nontoxic monodisperse perfluorocarbon emulsions with particle diameters not superior to 0.22 mcm thanks to separating coarse particles by mild, sparing method. Emulsion contains 2-26

g perfluorodecaline, 1-13 g perfluoromethylcyclohexylpiperidine (ratio of the components being 2:1 and their summary concentration 1-40%), 1-8% proxanol and, g/100 ml water: sodium chloride, 0.60; potassium chloride, 0.039; magnesium chloride, 0.019; sodium hydrocarbonate, 0.065; monosubstituted sodium phosphate, 0.01; and glucose, 0.20. EFFECT: reduced coarse particles and improved quality of emulsion on storage. 4 cl, 4 ex

R
U
2
2
0
0
5
8
2
C
2

R
U
?
2
0
0
5
8
2
C
2

Р У 2 2 0 0 5 8 2 С 2

Изобретение относится к способам стерилизации перфторуглеродных кровезаменителей и различных сред, созданных на основе перфторуглеродных эмульсий, и может быть использовано в медико-биологической и косметической промышленности в качестве стерилизации искусственной крови, рентгеноконтрастных средств, перфузионных сред и других составов, созданных на основе перфторуглеродных эмульсий.

Известно, что медицинское применение различных растворов, составов и сред определяется их стерильностью. Стерилизация инъекционных растворов, применяемых для внутривенного введения, является главным фактором безопасного использования данных растворов в медицинской практике. Известны три классических способа стерилизации:

1. Термовая стерилизация с помощью высокой температуры и повышенного давления;
2. Стерилизация с помощью гамма-облучения;
3. Стерилизация с помощью ультрафильтрации.

Не все среды или растворы способны выдержать ту или иную стерилизацию. Так, например, обычный физраствор для внутривенного применения стерилизуется методом тепловой стерилизации (при $t=121^{\circ}\text{C}$, давлении 1,2 атм). Некоторые гормональные препараты нельзя подвергать тепловой стерилизации, из-за их неустойчивости и потере свойств их стерилизуют фильтрацией. Другие препараты, которые нельзя подвергать каким-то жестким внешним механическим воздействиям (температурой, давлением) подвергаются облучению с помощью гамма-лучей.

В последнее десятилетие в медико-биологической области появился новый класс растворов, сред и составов, созданных на основе перфторуглеродных эмульсий. Перфторуглеродные эмульсии широко применяются в медицине в качестве искусственной крови, перфузионных растворов, сред для культивирования микроорганизмов, составов для косметических целей, мазей и бальзамов для наружного и внутреннего применения и т. д. Основой этих сред, растворов и составов является перфторуглеродная эмульсия, которую необходимо стерилизовать, особенно это касается перфторуглеродных кровезаменителей.

Однако собственно перфторуглероды не растворимы в воде и в других жидкостях, поэтому их можно использовать только в виде эмульсий с определенным размером перфторуглеродных частиц, покрытых слоем эмульгатора (поверхностно-активного вещества), и чем меньше по размеру частица эмульсии, тем лучше, т.к. эмульсии вводятся внутривенно и при крупных размерах могут вызывать эмболию (закупорку) сосудов, что может привести к летальному исходу.

Перфторуглеродные эмульсии представляют собой неустойчивую жидкость, в которой находятся водонерастворимые субмикронные частицы перфторуглеродов (маслянистых веществ), в взвешенном состоянии, покрытые поверхностью-активным веществом. Концентрация нерастворимых

перфторуглеродов в эмульсии составляет от долей процента и почти до ста процентов. Остальная субстанция это - вода с различными водорастворимыми наполнителями и эмульгаторами (поверхностно-активные вещества).

Неустойчивость перфторуглеродных субмикронных эмульсий проявляется при воздействии на них любого из перечисленных факторов (температуры, давления, облучения), что проявляется в изменении физико-химических свойств: резком укрупнение субмикронных частиц эмульсии до микронных размеров, а также в освобождении реакционного иона фтора.

Распределение перфторуглеродных частиц отечественного производства в эмульсии по размерам (по диаметру), определенное с помощью электронно-микроскопического метода, следующее:

частицы с диаметром от 0,0 до 0,1 мкм составляют 75%;
частицы с диаметром от 0,1 до 0,2 мкм - 20%;
частицы с диаметром от 0,2 мкм и выше - 5%.

Известно, что доля частиц размером от 0,2 до 0,5 мкм в зарубежных образцах эмульсий типа "Флюозол-ДА 20%" больше и составляет 7,8%.

Стерилизация перфторуглеродных эмульсий с частицами субмикронного размера (диаметром 0,02-0,2 мкм) методом тепловой стерилизации приводит к резкому укрупнению субмикронных частиц эмульсии до микронных размеров (до 0,3-0,4 мкм), что резко препятствует ее применению в медико-биологической практике.

К недостаткам этого способа относится

увеличение токсичности эмульсии с крупнодисперсными частицами. Имеется прямая корреляция между размерами частиц эмульсии и ее токсичностью. Так, Geyer R. (1975) обнаружил, что острая токсичность

быстро возрастает с увеличением среднего размера частиц более 0,4 мкм. Этот же автор рекомендует, чтобы в эмульсии не было частиц выше 0,6 мкм. При изучении острой токсичности японской эмульсии "Флюозол-ДА 20%" было определено, что крупные частицы эмульсии (1-2 мкм) вызывали 50% летальности животных при дозе 50 мл/кг. Уменьшение среднего диаметра частиц эмульсии до 0,1 мкм позволило вводить эмульсию животным до 100 мл/кг без их гибели (Mitsuno T. et al., "Intake and retention of perfluorochemical substance of Fluosol-DA in res human", Proceedings of the 5. Int. Sympos. On Oxygen-Carrying Colloidal Blood Substitutes, Meinz, March, 1981, p.220).

Стерилизация перфторуглеродных эмульсий методом облучения вызывает отщепление фтор иона с физиологических концентраций 10^{-5} моля до высоких, нефизиологических 10^{-4} моля, что также делает применение эмульсий невозможным из-за высокой токсичности (С. И. Воробьев, Химико-фармац. журнал, 1990, 5, стр. 8-9. "Токсическое влияние повышенной концентрации ионов фтора и крупнодисперсных перфторуглеродных эмульсий на миокард").

Стерилизация перфторуглеродных эмульсий методом прямой фильтрации через

Р У 2 0 0 5 8 2 С 2

RU 2200582 C2

диаметр пор в фильтре 0,22 мкм вызывает быструю закупорку пор в фильтре частицами эмульсии, диаметр пор которых более 0,2 мкм, а таких частиц в эмульсии, как указано выше, находится от 5 до 7,8%.

В настоящее время наиболее распространенным методом стерилизации перфторуглеродных эмульсий является метод "мягкой" тепловой стерилизации, с небольшим временем экспозиции и добавкой в качестве эмульгаторов (для тепловой устойчивости) фосфолипидов яичного желтка или соевых фосфолипидов (Jean G. Riess and Maurice Le Blanc. Preparation of perfluoro-chemical emulsions for biochemical use: principles, materials and methods. Ellis Horwood Series in Biomedicine, VCH, Blood Substitutes, Preparation, Physiology and Medical Applications. 1991. Ch.5, pp.113-115).

Так, недостатком этого способа является, то, что эмульсия после стерилизации становится крупнодисперсной (диаметр частиц увеличивается до 0,3 мкм) и применение ее в медицинской практике при внутривенном введении становится малоэффективным. Так доказано, что наличие крупных частиц размером более 0,2-0,3 мкм, как показано в работах (Мицуно Тока, Кокурицу Кобэ, Медицинский институт, Япония, "Практическое использование искусственной крови", Сидзен, 1981, 36(9), стр.62-69), является причиной, обуславливающей токсичность эмульсий.

Известен способ стерилизации, наиболее близкий к заявляемому способу, который применяется повсеместно, это -статическая фильтрация через мембранны, т. е. направление фильтрации и направление подачи эмульсии совпадают. Этот способ называется "лобовой фильтрацией" или "статической фильтрацией" и не является полностью удовлетворительным, так как при таком способе происходит быстрое засорение фильтра и соответственно резко снижается количество отфильтрованной жидкости. В качестве мембранных фильтров для статической фильтрации широко применяются фильтры зарубежных фирм "Millipor", "Pall", "Zeta plus". Фильтрация через эти фильтры является статической фильтрацией под дифференциальным давлением.

Недостатком данного способа является то, что при традиционной статической фильтрации под давлением, трансмембранное дифференциальное давление заставляет перфторуглеродную эмульсию протекать перпендикулярно поверхности мембранны со стороны подачи исходного потока. Направление подачи среды и направление фильтрации совпадают. Задержанные крупнодисперсные частицы эмульсии собираются на поверхности и образуют определенной толщины слой или уровень. Это приводит к прогрессирующему снижению скорости потока и в конце концов мембрана полностью забивается частицами эмульсии. При загрязнении мембранны происходит увеличение входящего давления потока, что приводит к усилению воздействия на частицу эмульсии при ее прохождении через поры мембранны, это в свою очередь приводит к снятию эмульгатора (поверхностно-активного вещества) с частицы эмульсии и соответственно слипанию и укрупнению частиц эмульсии, приводящее к

расслоению перфторуглеродной эмульсии и невозможности ее дальнейшего клинического использования. Этот метод фильтрации наиболее подходит для фильтрации обычных водных растворов, с небольшим количеством ингредиентов, но ни как коллоидных или эмульсионных составов.

Задачей изобретения является полноценная стерилизация полидисперсных перфторуглеродных эмульсий с различными по размеру частицами, с помощью фильтрационного метода "Кросс-флоу" (динамическая фильтрация) и соответственно получению стерильных, нетоксичных, монодисперсных перфторуглеродных эмульсий с диаметром частиц, не превышающим 0,22 мкм, за счет отсечения крупнодисперсных частиц "мягким", "щадящим" способом.

Поставленная задача решается тем, что в заявляемом способе стерилизации перфторуглеродных кровезаменителей и различных сред, созданных на основе перфторуглеродных эмульсий для медико-биологических целей, включающем стерилизацию с помощью фильтрации, с дифференциальным давлением действующим на поверхность мембранны, согласно изобретению, направление фильтрации и направление подачи перфторуглеродной эмульсии не совпадают - они перпендикулярны друг другу. В результате этого перфторуглеродная фильтруемая эмульсия, имеющая следующий состав: перфтороде калин (ПФД) - от 2 до 26 г; перфторметилцикло-гексилпиперидин (ПФМЦП) - от 1 до 13 г; (ПФД/ПФМЦП в соотношении 2 : 1, в концентрации от 1 до 40%), проксанола - от 1 до 8%, натрия хлорида - 0,60 г; калия хлорида - 0,039 г; магния хлорида (в пересчете на сухое вещество) - 0,019 г; натрия гидрокарбоната 0,065 г; натрия фосфата однозамещенного (в пересчете на сухое вещество) - 0,02 г; глюкозы - 0,20 г в 100 мл воды инъекционной, протекает через мембранны по узким каналам, образуемым параллельными мембранными уровнями фильтра. При этом только часть исходного перфторуглеродного потока проходит через мембранны с диаметром пор 0,22 мкм как фильтрат. Основная часть перфторуглеродного потока выходит из системы и вновь рециркулируется в рециркуляционной емкости через узкие каналы. И так продолжается до тех пор, пока вся мелкодисперсная эмульсия не пройдет через фильтр, а крупные частицы эмульсии и механические включения не останутся в рециркуляционной емкости.

Такая фильтрация хорошо известна и называется "Кросс-флоу" (применяется на фирме "Sartorius") и имеет значительное преимущество по сравнению с обычной фильтрацией.

Прерывание ламинарного потока, которое вызывается применением сетки в узких каналах, а также тангенциальный поток жидкости при динамической фильтрации вызывает эффект самоочищения мембранны-модуля. В результате этого не происходит скопление перфторуглеродных частиц или засорения модуля, как это происходит при статической фильтрации, что значительно увеличивает продолжительность использования фильтрационной системы.

C2 0582 0202 RU

Предложенный способ стерилизации с помощью динамической фильтрации позволяет уменьшить максимальный размер частиц эмульсии до 0,22 мкм и сделать эмульсии монодисперсными, что значительно улучшает стабильность эмульсий при хранении.

Предложенный способ стерилизации с помощью динамической фильтрации, уменьшает средний размер частиц эмульсии, что очень важно при ее внутривенном введении, т. к. при этом значительно улучшаются реологические свойства натуральной крови и увеличивается площадь газообмена. Так, например, в 400 мл перфторуглеродной эмульсии со средним размером частиц 0,05 мкм, а максимальным размером 0,2 мкм, имеют общую площадь газообмена в 4800 м², при этом общая площадь газообмена у всех эритроцитов в крови с их средним размером 7 мкм значительно меньше и составляет 3500 м². Все это приводит к увеличению процесса переноса кислорода между частицами эмульсии и тканями организма, за счет большей поверхности газообмена, что является важнейшим фактором в обеспечении организма кислородом, поскольку субмикронные частицы со средним размером 0,05 мкм легко проникают туда, куда не может проникнуть эритроцит, размеры которого в 140 раз больше.

Предложенный способ стерилизации с помощью динамической фильтрации позволяет создавать нетоксичные перфторуглеродные кровезаменители с низкой степенью побочных реакций, так как полностью отсекаются крупнодисперсные частицы, вызывающие побочные реакции у пациентов. Экспериментально установлено, что по мере возрастания среднего размера частиц и увеличения числа крупнодисперсных частиц в перфторуглеродной эмульсии увеличивается количество побочных реакций при внутривенном введении (Воробьев С.И. с соавт., 1995, 1996, 1997, Склифас А.Н. с соавт. 1998).

Предложенный способ стерилизации с помощью динамической фильтрации позволяет создавать высокие показатели работы, низкий уровень рециркуляции, самую бережную и тонкую обработку перфторуглеродных эмульсий и может использоваться в промышленных масштабах.

Таким образом, предлагаемый способ стерилизации перфторуглеродных кровезаменителей и различных сред на основе перфторуглеродных эмульсий с помощью метода "Кросс-флоу" (динамической фильтрацией) является эффективным и предпочтительным для полноценной стерилизации полидисперсных перфторуглеродных эмульсий с различными по размеру частицами и соответственно получения стерильных, нетоксичных, монодисперсных перфторуглеродных эмульсий с диаметром частиц, не превышающим 0,22 мкм, за счет отсечения крупнодисперсных частиц "мягким", "щадящим" способом.

Стерилизационная фильтрация перфторуглеродных кровезаменителей и сред на основе перфторуглеродных эмульсий методом динамической фильтрации.

Пример 1. Перфторуглеродный

кровезаменитель типа "Перфторан-плюс", имеющий следующий состав: перфтордекалин - 13 г; перфторметилциклогексилперидин - 6,5 г; (или ПФД/ПФМЦП в соотношение 2 : 1, в концентрации 20%), проксанола - 4%, натрия хлорида - 0,60 г; калия хлорида - 0,039 г; магния хлорида (в пересчете на сухое вещество) - 0,019 г; натрия гидрокарбоната 0,065 г; натрия фосфата однозамещенного (в пересчете на сухое вещество) - 0,02 г; глюкозы - 0,20 г; в 100 мл воды инъекционной; средний размер частиц эмульсии - 0,08 мкм.

Нестерильную перфторуглеродную эмульсию типа "Перфторан-плюс" в количестве 10 л стерилизовали с помощью динамической фильтрации. До и после фильтрации эмульсии были осуществлены следующие контрольные замеры:

1. Средний размер частиц:

до фильтрации - 0,08 мкм;

после фильтрации - 0,05 мкм.

2. Стерильность эмульсии:

до фильтрации - не стерильно;

после фильтрации - стерильно.

3. Общий объем:

до фильтрации - 10 л;

после фильтрации - 9,5 л.

4. Максимальный диаметр частиц:

до фильтрации - от 0,2 до 0,4 мкм;

после фильтрации - не выше 0,22 мкм.

Перфторуглеродная эмульсия пригодна к клиническому применению.

Пример 2. Перфторуглеродный кровезаменитель типа "Фторан-5", имеющий следующий состав: перфтордекалин - 6,5 г; перфторметилциклогексилперидин - 3,3 г; (или ПФД/ПФМЦП в соотношении 2 : 1, в концентрации 10%), проксанола - 2%, натрия хлорида - 0,60 г; калия хлорида - 0,039 г; магния хлорида (в пересчете на сухое вещество) - 0,019 г; натрия гидрокарбоната 0,065 г; натрия фосфата однозамещенного (в пересчете на сухое вещество) - 0,02 г; глюкозы - 0,20 г; в 100 мл воды инъекционной; средний размер частиц эмульсии - 0,07 мкм.

Нестерильную перфторуглеродную эмульсию типа "Фторан-5" в количестве 10 л стерилизовали с помощью динамической фильтрации. До и после фильтрации эмульсии были осуществлены следующие контрольные замеры:

1. Средний размер частиц:

до фильтрации - 0,07 мкм;

после фильтрации - 0,04 мкм.

2. Стерильность эмульсии:

до фильтрации - не стерильно;

после фильтрации - стерильно.

3. Общий объем:

до фильтрации - 10 л;

после фильтрации - 9,7 л.

4. Максимальный диаметр частиц:

до фильтрации - от 0,2 до 0,3 мкм;

после фильтрации - не выше 0,22 мкм.

Перфторуглеродная эмульсия пригодна к

клиническому применению.

Пример 3. Перфторуглеродный кровезаменитель типа "Фторан-2,5", имеющий следующий состав: перфтордекалин - 3,3 г; перфторметилциклогексилперидин - 1,6 г; (или ПФД/ПФМЦП в соотношении 2 : 1, в концентрации 5%), проксанола - 1%, натрия хлорида - 0,60 г; калия хлорида - 0,039 г;

магния хлорида (в пересчете на сухое вещество) - 0,019 г; натрия гидрокарбоната 0,065 г; натрия фосфата однозамещенного (в пересчете на сухое вещество) - 0,02 г; глюкозы - 0,20 г; в 100 мл воды инъекционной; средний размер частиц эмульсии - 0,05 мкм.

Нестерильную перфторуглеродную эмульсию типа "Фторан-2,5" в количестве 10 л стерилизовали с помощью динамической фильтрации. До и после фильтрации эмульсии были осуществлены следующие контрольные замеры:

1. Средний размер частиц:
до фильтрации - 0,05 мкм;
после фильтрации - 0,04 мкм.

2. Стерильность эмульсии:
до фильтрации - не стерильно;
после фильтрации - стерильно;

3. Общий объем:
до фильтрации - 10 л;
после фильтрации - 9,7 л.

4. Максимальный диаметр частиц:
до фильтрации - от 0,2 до 0,28 мкм;
после фильтрации - не выше 0,22 мкм.

Перфторуглеродная эмульсия пригодна к клиническому применению.

Пример 4. Перфторуглеродная среда для внутреннего применения типа "Фторан-20", имеющая следующий состав:
перфтордекалин - 26 г;
перфторметилциклогексилперидин - 13 г;
(или ПФД/ПФМЦП в соотношении 2 : 1, в концентрации 40%, проксанола - 8%, натрия хлорида - 0,60 г; в 100 мл воды инъекционной; средний размер частиц эмульсии - 0,08 мкм.

Нестерильную перфторуглеродную среду типа "Фторан-20" в количестве 10 л стерилизовали с помощью динамической фильтрации. До и после фильтрации эмульсии были осуществлены следующие контрольные замеры:

1. Средний размер частиц:
до фильтрации - 0,08 мкм;
после фильтрации - 0,06 мкм.

2. Стерильность эмульсии:
до фильтрации - не стерильно;
после фильтрации - стерильно.

3. Общий объем:
до фильтрации - 10 л;
после фильтрации - 9,4 л.

4. Максимальный диаметр частиц:
до фильтрации - от 0,2 до 0,4 мкм;
после фильтрации - не выше 0,22 мкм.

Перфторуглеродная эмульсия пригодна к клиническому применению.

Формула изобретения:

1. Способ стерилизации перфторуглеродных кровезаменителей и различных сред, созданных на основе перфторуглеродных эмульсий, для

медицинско-биологических целей, включающий стерилизацию с помощью фильтрации с дифференциальным давлением, действующим на поверхность мембранны, отличающийся тем, что направление фильтрации и направление подачи перфторуглеродной эмульсии не совпадают - они перпендикулярны друг другу, в результате этого перфторуглеродная фильтруемая эмульсия, имеющая следующий состав: перфтордекалин (ПФД) 2 - 26 г, перфторметилциклогексилперидин (ПФМЦП) 1 - 13 г, (соотношение ПФД: ПФМЦП как 2: 1, в концентрации 1 - 40%), проксанол 1 - 8%, натрия хлорид 0,60 г, калия хлорид 0,039 г, магния хлорид (в пересчете на сухое вещество) 0,019 г, натрия гидрокарбонат 0,065 г, натрия фосфат однозамещенный (в пересчете на сухое вещество) 0,02 г, глюкоза 0,20 г, в 100 мл воды инъекционной, протекает через мембранны по узким каналам, образуемым параллельными мембранными

20 уровнями фильтра, при этом только часть исходного перфторуглеродного потока проходит через мембранны с диаметром пор 0,22 мкм как фильтрат, основная часть перфторуглеродного потока выходит из системы и вновь рециркулируется в рециркуляционной емкости через узкие каналы и так продолжается до тех пор, пока вся мелкодисперсная эмульсия не пройдет через мембранны, а крупные частицы эмульсии и другие механические включения не останутся в рециркуляционной емкости.

30 2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что мембранны для фильтрации с диаметром пор 0,22 мкм заменяются на мембранны с большим диаметром пор от 0,45 до 0,65 мкм для получения относительно стерильных и чистых перфторуглеродных эмульсий и сред с высокой концентрацией перфторуглеродов, пригодных для медицинско-биологического и косметического использования.

3. Способ по пп. 1 и 2, отличающийся тем, что в качестве фильтровальной среды 40 стерилизуются исходные компоненты перфторуглеродных эмульсий (раствор проксанола, перфторуглероды, солевая композиция, инъекционная вода).

4. Способ по пп. 1-3, отличающийся тем, что в качестве фильтровальной среды 45 стерилизуются перфторуглеродные эмульсии с концентрацией 1 - 95%, состоящие из перфтортрипропиламина (ПФТПА), перфтортрибутиламина (ПФТБА),

перфтороктилбромида (ПФОБ), перфтордицилбромида (ПФДБ), перфтордекалина (ПФД), перфторметилциклогексилперидина (ПФМЦП), их смеси, эмульгированные как проксанолом, так и фосфолипидами яичными и соевыми.

55

60